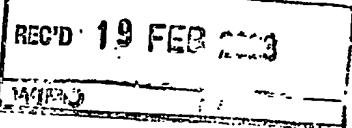


PCT/CN03/00005

10/517088



证 明

本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本

申 请 日： 2002 06 06

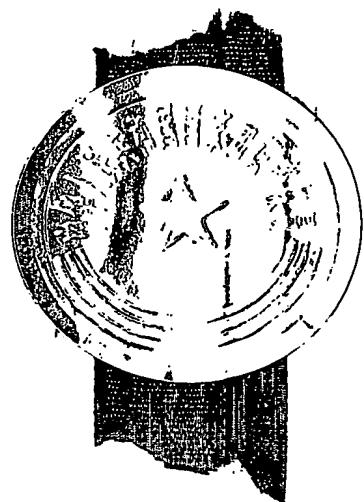
申 请 号： 02 1 11967.8

申 请 类 别： 发明

发明创造名称： 一种维生素 A 脂质体及其制备方法

申 请 人： 上海家化联合股份有限公司； 中国人民解放军第二军医大学

发明人或设计人： 陈建明； 高申； 魏少敏； 林惠芬； 张仰眉； 管斐； 钟延强
； 李慧良； 史青； 郭亦光； 吕洛



**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

中华人民共和国
国家知识产权局局长

王景川

2003 年 1 月 21 日

权 利 要 求 书

- 1、一种维生素 A 脂质体，其特征是含有维生素 A 为活性成分，支撑剂和其它脂质成分为辅料。
- 2、按权利要求 1 所述的维生素 A 脂质体，其特征在于所述的支撑剂是甘露醇、葡萄糖、山梨醇、蔗糖、乳糖、海藻糖、氯化钠、聚乙烯吡咯烷酮。
- 3、按权利要求 1 所述的维生素 A 脂质体，其特征在于所述的其它脂质成分是大豆卵磷脂、蛋黄卵磷脂、二硬脂酰磷脂酰胆碱、二棕榈酰磷脂酰胆碱、泊洛沙姆、二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱、神经酰胺、苄泽类非离子型表面活性剂，胆固醇。
- 4、按权利要求 1 所述的维生素 A 脂质体，其特征在于所述的脂质体中维生素 A 的含量为 0.1-20%，支撑剂的含量为 2-40%。
- 5、一种维生素 A 脂质体的制备方法，其特征在于将维生素 A 和脂质成分通过加入支撑剂配制成固体状的维生素 A 前体脂质体，使用前，根据需要加水，经水合、振荡制成维生素 A 脂质体，其制备步骤如下：
 - (1) 将维生素 A 与其它脂质成分加热熔融或用有机溶剂溶解，制成脂质溶液，
 - (2) 通过流化床将上述脂质溶液直接喷雾在悬浮在流化床中支撑剂上，挥发有机溶剂，得干燥的维生素 A 前体脂质体；或将配制的维生素 A 脂质溶液与含有支撑剂的水溶液通过薄膜分散法或熔融法或注入法方式制成含有支撑剂的维生素 A 脂质体，经冷冻干燥或喷雾干燥，去除水分，得干燥的维生素 A 前体脂质体，
 - (3) 将制得的维生素 A 前体脂质体按需要量加水，水合振荡后，得维生素 A 脂质体。
- 6、按权利要求 5 所述的维生素 A 脂质体的配制方法，其特征在于所述的维生素 A 前体脂质体中维生素 A 的含量为 0.2-40%，支撑剂的含量为 1-80%。

说 明 书

一种维生素 A 脂质体及其制备方法

技术领域：

本发明涉及药物制剂及化妆品领域，特别涉及含维生素 A 的脂质体及其制备方法。

背景技术：

维生素 A 是人体必需的营养素之一，它在调节和控制多种正常组织和上皮细胞的增殖分化、生长发育、形态发生、代谢、内环境的稳定平衡、暗视觉和生殖等方面具有广泛的生物活性，特别是在维持上皮细胞完整以及活化皮肤细胞起着关键性作用，它能有效地增加皮肤细胞的活性，使皮肤光亮而富有弹性。因此国内外许多化妆品中含有维生素 A 作为活性成分。

但维生素 A 作为皮肤用药还存在不足。由于维生素 A 结构中含有较多的不饱和双键、稳定性较差；维生素 A 分子量较大，不易透过皮肤；维生素 A 是一个油溶性药物，需用亲水性载体包裹后才能被使用。

脂质体是由磷脂双分子层构成的亲水性囊泡，由于脂质体具有提高被包封药物的稳定性、促进药物透皮吸收，延长药物的作用时间、对局部病变部位的靶向作用、降低药物毒副作用等特点，因此，脂质体作为药物载体已广泛应用于药物制剂及化妆品工艺配方中。维生素 A 脂质体可提高药物的稳定性、提高药物穿透皮肤的能力、提高药物的水溶性。因此，维生素 A 脂质体及其化妆品已成为研究热点。

迄今报道的维生素 A 脂质体均为普通脂质体即为脂质体混悬液，维生素 A 脂质体混悬液在稳定性方面还存在明显的不足。这是由于：

1. 脂质体作为胶体微粒是一种热力学不稳定系统，在水溶液中易发生聚集、融合、沉降，磷脂的氧化分解，包封药物的渗漏等，从而导致脂质体的不稳定；
2. 维生素 A 结构的不稳定性使药物在水溶液中显得更不稳定；
3. 维生素 A 脂质体混悬液中维生素 A 的含量往往是固定的，而不同化妆品中对维生素 A 的含量要求是不同的，由于脂质体的组分份量有一定范

围,使维生素A脂质体混悬液在含有维生素A化妆品的配制时显得不够灵活,存在相当的不足。

因此,寻找一种方便、灵活,便于含维生素A组分的化妆品配制、并能使脂质体及其药物更为稳定、可长期放置稳定的脂质体显得尤为重要。

发明内容:

本发明的目的是要解决普通维生素A脂质体的不足,提供一种既能提高维生素A的稳定性,又能提高脂质体的稳定性,并且在化妆品配制使用时更灵活、方便的一种维生素A脂质体及其制备方法。

本发明公开的是可提高维生素A稳定性、提高脂质体稳定性、并使含维生素A的化妆品配制更为方便合理的一种维生素A脂质体及其制备方法。本发明将维生素A和其它脂质成分通过加入支撑剂配制成固体状的维生素A前体脂质体,然后加水制备维生素A脂质体。维生素A前体脂质体是一种颗粒状、冻干状的固体制剂,临用前加一定量的水,经水合,振荡即能回复成维生素A脂质体。

本发明通过下述制备方法和步骤完成:

1. 将维生素A与其它脂质成分通过加热熔融或用适当的有机溶剂溶解,制成脂质溶液,
2. 通过流化床将脂质溶液直接喷雾在悬浮在流化床中间的支撑剂上,挥发有机溶剂,即得干燥的维生素A前体脂质体;或将配制的维生素A脂质溶液与含有支撑剂的水溶液通过薄膜分散法、熔融法、注入法等方式制成含有支撑剂的维生素A脂质体,再经冷冻干燥或喷雾干燥,去除水分,即得干燥的维生素A前体脂质体,
3. 将制得的维生素A前体脂质体按需要加水,经水合振荡后,即得维生素A脂质体。

本发明公开的维生素A前体脂质体,其中维生素A的含量为0.2-40%,加水回复成脂质体后,维生素A在脂质体中含量为0.1-20%。

本发明所述的维生素A前体脂质体中支撑剂的含量为1-80%,支撑剂在脂质体中含量为2-40%。

本发明所述的支撑剂包括甘露醇、葡萄糖、山梨醇、蔗糖、乳糖、海藻糖、氯化钠、聚乙烯吡咯烷酮。

7
本发明所述的其它脂质成分包括大豆卵磷脂、蛋黄卵磷脂、二硬脂酰磷脂酰胆碱、二棕榈酰磷脂酰胆碱、泊洛沙姆、二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱、神经酰胺、苄泽类非离子型表面活性剂，胆固醇。

本发明通过前体脂质体法制备维生素 A 脂质体除了具有普通脂质体的优点，如提高维生素 A 稳定性、增加药物的透皮吸收、延长药物的作用时间等外，还具有以下优点：

1. 提高维生素 A 脂质体的稳定性。由于前体脂质体是一种固体制剂，可解决普通脂质体的聚集、沉降、融合、渗漏等的不稳定性问题。维生素 A 前体脂质体可长期放置稳定，用前加水水合振荡即成普通脂质体。
2. 提高维生素 A 的稳定性。由于维生素 A 前体脂质体是一种固体制剂，不稳定活性成分在固体状态下比液体状态更稳定。
3. 可与所需制剂中其它组分任意调配，使含有维生素 A 的化妆品配制更为简单、方便。在含有脂质体的化妆品中，脂质体所占整个化妆品体积百分率有一定的范围，超过了此范围就会影响到化妆品的有关性质，如粘度、流动性、稠度、活性成分的含量等，而且不同的化妆品要求的维生素 A 含量也不同，由于单位量的普通脂质体中维生素 A 的含量是固定的，因此，在化妆品组分配制时，使用普通脂质体来配制就显不便，也就是说需要配制不同维生素 A 含量的脂质体来满足不同的需要。本发明所述维生素 A 前体脂质体在临用前只需控制加入水的量，即可配制不同维生素 A 含量的脂质体，从而满足不同化妆品配方的需求。

本发明经稳定性实验，结果表明维生素 A 前体脂质体与普通脂质体相比，前者的稳定性明显提高。

本发明分别将 3 批维生素 A 前体脂质体、维生素 A 普通脂质体于温度 40℃、相对湿度 75% 条件下放置。于放置后 0、1、2、3 个月分别用高效液相色谱法测定维生素 A 前体脂质体和普通脂质体中维生素 A 含量，以 0 个月时前体脂质体和普通脂质体中维生素 A 含量为 100%，其它各时间药物含量与之作比较，可得出药物含量变化百分率，结果维生素 A 普通脂质体中维生素 A 的含量随时间明显降低，而维生素 A 前体脂质体中维生素 A 含量变化不大，说明维生素 A 前体脂质体与普通脂质体相比，能明显提高其中活性成分维生素 A 的稳定性。

表 1 为 维生素 A 在前体脂质体和普通脂质体中稳定性比较, n=3。

表 1

时 间 (mo)	维 生 素 A 变 化 百 分 率 (%)			
	0	1	2	3
普通脂质体	100.00	90.24	87.12	76.33
前体脂质体	100.00	99.98	100.05	97.80

本发明方法所制得的维生素 A 脂质体可用于药物制剂以及含有维生素 A 化妆品的配制。

具体实施方式:

实施例 1:

取维生素 A 10g, 大豆卵磷脂 30g, 胆固醇 30g, 泊洛沙姆 F₆₈ 40g, 葡萄糖 200g, 氯仿 200mL, pH7.4 磷酸缓冲液加至 1000mL。

将上述维生素 A、大豆卵磷脂、泊洛沙姆 F₆₈、胆固醇加入 1000mL 的圆底烧瓶中, 用氯仿将上述脂质成分溶解, 置 25-40℃ 恒温水浴中旋转薄膜蒸发, 使脂质在圆底烧瓶底部成一层薄膜, 备用。用 pH7.4 磷酸缓冲液 800mL 将所述葡萄糖溶解, 过滤, 将滤液倒入上述烧瓶中, 水合, 振荡, 用 pH7.4 磷酸缓冲液将混合液体加至 1000mL, 经超声处理 (output 4, duty cycle 50%, time 10 mins), 得到脂质体混悬液, 经冷冻干燥 (温度 -50℃, 真空度 20-100 millitorr), 即得疏松的维生素 A 前体脂质体。临用前根据需要, 加适量蒸馏水振荡, 即得维生素 A 脂质体。

实施例 2:

取维生素 A 100g, 蛋黄卵磷脂 50g, 胆固醇 50g, 蔗糖 40g, pH7.4 磷酸缓冲液加至 1000mL。

将上述维生素 A、蛋黄卵磷脂、胆固醇置三角烧瓶中, 加热熔融或加适量有机溶剂加热溶解, 置于 80℃ 恒温水浴中备用。用 pH7.4 磷酸缓冲液 800mL 将组份量的蔗糖溶解, 过滤, 将滤液水浴加热至与脂质溶液相同温度, 将水溶液与脂质溶液振荡混合, 冷却, 用 pH7.4 磷酸缓冲液将混合液体加至 1000mL, 经高压均质处理 (高压 50MPa, 低压 10MPa), 得到脂质体混悬液, 经喷雾干燥, 即得流动性很好的维生素 A 前体脂质体。临用前根据需要, 加适量蒸馏水振荡, 即得维生素 A 脂质体。

实施例 3:

9
取维生素 A 50g, 聚二氧乙烯十六烷基醚 60g, 胆固醇 40g, 泊洛沙姆 F₆₈ 50g, 海藻糖 80g, 乙醚 200mL, pH7.4 磷酸缓冲液加至 1000mL。

将上述维生素 A、聚二氧乙烯十六烷基醚、泊洛沙姆 F₆₈、胆固醇加到 500mL 三角烧瓶中, 用乙醚将上述脂质成分溶解, 备用。用 pH7.4 磷酸缓冲液 800mL 将所述的海藻糖溶解, 过滤, 将滤液倒入三角烧瓶中, 置 30-60 °C 恒温水浴中, 磁力搅拌, 搅拌速度 200-1000rpm, 挥发有机溶剂, 得到脂质体混悬液, 经冷冻干燥 (温度-50°C, 真空度 20-100millitorr), 即得疏松的维生素 A 前体脂质体。临用前根据需要, 加适量蒸馏水振荡, 即得维生素 A 脂质体。